

AN 0008

Powered by  DIALOG**2-Aminoacyl-2-azabicyclooctane-3-carboxylic acid derivs. - useful as hypotensives****Patent Assignee:** HOECHST AG**Inventors:** BECKER R D; HENNING R; URBACH H D**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
DE 3227055	A	19840126	DE 3227055	A	19820720	198405	B
AU 8316993	A	19840126				198411	
JP 59029686	A	19840216	JP 83130391	A	19830719	198413	
NO 8302648	A	19840213				198413	
EP 105102	A	19840411	EP 83106817	A	19830712	198416	
DK 8303330	A	19840312				198417	
ZA 8305237	A	19840217	ZA 835237	A	19830719	198418	
FI 8302602	A	19840330				198420	
HU 32379	T	19840730				198435	
PT 77058	A	19840824				198437	
ES 8404351	A	19840716				198438	
ES 8404352	A	19840716				198438	

Priority Applications (Number Kind Date): DE 3227055 A (19820720)**Cited Patents:** EP 46953 ; EP 51020**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
DE 3227055	A		36		
EP 105102	A	G			
Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE					

Abstract:

DE 3227055 A

Cyclooctane derivs. of formula (I) and their salts are new:

(where n= 0 or 1; R is H, 1-6C alkyl or 7-9C aralkyl; R1 is (a) H, (b) 1-6C alkyl opt. substd. by NH2, 1-4C acylamino or benzoylamino, (c) 2-6C alkenyl, 5-9C cycloalkyl, 5-9C cycloalkenyl or (5-7C)cycloalkyl(1-4C)alkyl, (d) aryl, partially hydrogenated aryl, aryl(1-4C)alkyl or aroylmethyl

opt. ring-substd. by 1-4C alkyl, 1-2C alkoxy or halogen, (e) a 5-to 7-membered monocyclic or 8-to 10-membered bicyclic heterocyclic gp. contg. 1 or 2 ring S or O atoms and/or 1-4 ring N atoms, or (f) a side chain of a naturally occurring amino acid; R₂ is H, 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl or aryl(1-4C)alkyl; Y is H or OH and Z is H, or Y+Z is oxo; X is (a) 1-6C alkyl, 2-6C alkenyl, 5-9C cycloalkyl or aryl opt. mono-, di- or tri-substd. by 1-4C alkyl, 1-4C alkoxy, OH, halogen, NO₂, NH₂, mono- or di(1-4C alkyl)amino or methylenedioxy, provided that no OH, NH₂ or alkylamino gps. are adjacent to an olefinic double bond, or (b) 3-indolyl).

(I) are angiotensin-converting enzyme inhibitors useful as hypotensives.

0/0

Derwent World Patents Index

© 1999 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 3878916



DEUTSCHES
PATENTAMT

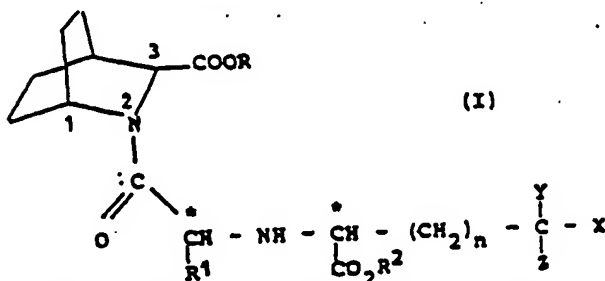
⑳ Aktenzeichen: P 32 27 055.0
㉑ Anmeldetag: 20. 7. 82
㉒ Offenlegungstag: 28. 1. 84

㉑1 Anmelder:
Hoechst AG, 6230 Frankfurt, DE

㉑2 Erfinder:
Henning, Rainer, Dr., 6000 Frankfurt, DE; Urbach,
Hansjörg, Dr., 6243 Kronberg, DE; Becker, Reinhard,
Dr., 6200 Wiesbaden, DE

⑤4 Neue Derivate der 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure als Zwischenstufe und Verfahren zu deren Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Derivate der 2-Aza-bicyclo-[2.2.2]octan-3-carbonsäure der Formel I



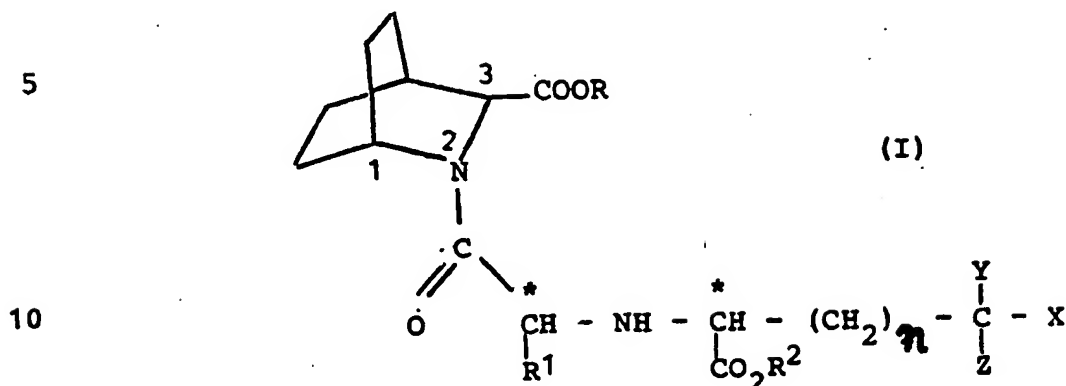
Alkylamino, Dialkyl-amino und/oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert sein kann oder 3-Indolyl bedeuten, Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäuren als Zwischenstufe und Verfahren zu deren Herstellung.

(32 27 055)

In der n 0 oder 1, R Wasserstoff, Alkyl oder Aralkyl, R¹ Wasserstoff oder gegebenenfalls durch Amino, Acylamino oder Benzoylamino substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, Cycloalkylalkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils durch Alkyl, Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann, Aralkyl oder Arylalkyl, die beide wie vorstehend definiert, im Arylrest substituiert sein können, ein S- oder O- und/oder N-Heterocyclen-Rest oder eine Seitenkette einer Aminosäure, R² Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl oder Aralkyl, Y Wasserstoff oder Hydroxy, Z Wasserstoff oder Y und Z zusammen Sauerstoff und X Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, das durch Alkyl, Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,

PATENTANSPRÜCHE:

① Verbindungen der Formel I,



nachträglich
geändert

in welcher

- 15 n = 0 oder 1,
 R = Wasserstoff, (C₁ bis C₆)-Alkyl oder Aralkyl
 mit 7 bis 9 C-Atomen,
 R¹ = Wasserstoff oder (C₁ bis C₆)-Alkyl, das gege-
 benenfalls durch Amino, (C₁ bis C₄)-Acylamino
 oder Benzoylamino substituiert sein kann, (C₂
 bis C₆)-Alkenyl, (C₅ bis C₉)-Cycloalkyl, (C₅ bis
 C₉)-Cycloalkenyl, (C₅ bis C₇)-Cycloalkyl-
 (C₁ bis C₄)-alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl,
 das jeweils durch (C₁ bis C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-
 Alkoxy oder Halogen substituiert sein kann,
 Aryl-(C₁ bis C₄)-alkyl oder Aroyl-C₁-alkyl, die
 beide wie vorstehend definiert, im Arylrest
 substituiert sein können, ein mono- bzw. bicy-
 clischer Heterocyclen-Rest mit 5 bis 7 bzw. 8
 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2 Ringatome
 Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder wovon
 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen,
 oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommen-
 den Aminosäure,
- 20
- 25
- 30

- 2 -

- R^2 = Wasserstoff, (C_1 bis C_6)-Alkyl, (C_2 bis C_6)-Alkenyl oder Aryl- (C_1 bis C_4)-alkyl,
 Y = Wasserstoff oder Hydroxy,
 Z = Wasserstoff oder
5 Y und Z = zusammen Sauerstoff und
 X = (C_1 bis C_6)-Alkyl, (C_2 bis C_6)-Alkenyl, (C_5 bis C_9)-Cycloalkyl, Aryl, das durch (C_1 bis C_4)-Alkyl, (C_1 bis C_4)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino, (C_1 bis C_4)-Alkylamino, Di- (C_1 bis C_4)alkyl-amino oder Methylendioxy mono-, di-
10 oder trisubstituiert sein kann, wobei olefinischen C-C-Doppelbindungen benachbartes Hydroxy, Amino und Alkylamino ausgenommen ist, oder 3-Indolyl
15 bedeuten,

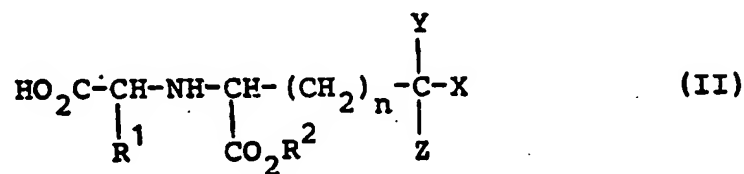
sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das C-Atom in Position 3 des bicyclischen Ringsystems sowie die mit einem Stern markierten C-Atome der Seitenkette jeweils S-Konfiguration aufweisen.
- 25 3. Verbindungen der Formel I gemäß Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß
 $n = 1$
 R = Wasserstoff oder (C_1 bis C_4)-Alkyl,
 R^1 = Wasserstoff, (C_1 bis C_3)-Alkyl, (C_2 oder C_3)-Alkenyl, Benzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder
30 Benzoylmethyl
 R^2 = Wasserstoff, (C_1 bis C_4)-Alkyl oder Benzyl,
 X = Cyclohexyl oder Phenyl, das durch (C_1 oder C_2)-Alkyl, (C_1 oder C_2)-Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino, (C_1 bis C_4)-Alkylamino, Di- (C_1 bis C_4)alkyl-amino, Nitro
35 oder Methylendioxy mono- oder disubstituiert

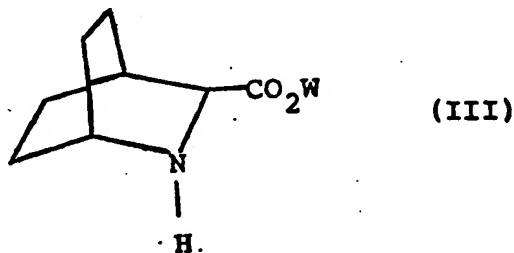
oder, im Falle von Methoxy, trisubstituiert sein kann, bedeuten.

4. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet,

a) daß man eine Verbindung der Formel II,



worin n , R^1 , R^2 , X , Y und Z die Bedeutung wie in Formel I haben mit einer Verbindung der Formel III,



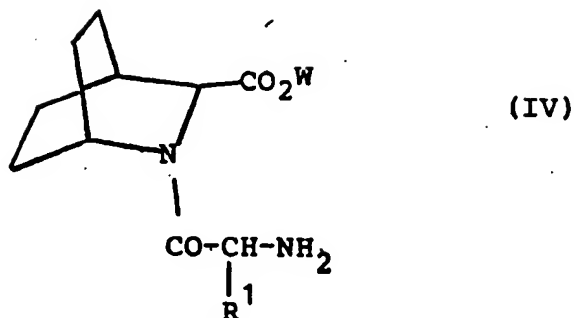
in welcher

W = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch abspaltbaren Rest bedeutet, umgesetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder R^2 unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

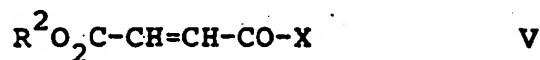
- b) daß man zur Herstellung der Verbindungen der Formel I; in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten,

b₁) eine Verbindung der Formel IV

- 4 -

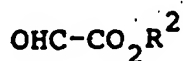


in welcher R^1 die Bedeutung wie in Formel I und W die Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung der Formel V,

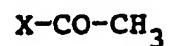


worin R^2 und X die Bedeutungen wie in Formel I haben, umgesetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder R^2 unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

b₂) eine Verbindung der unter b₁) genannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R^2 die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII,



(VI)

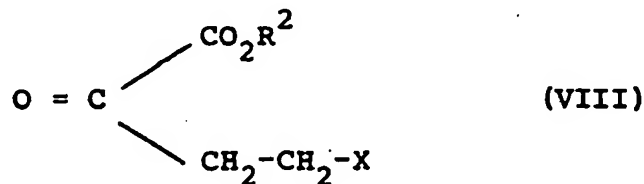


(VII)

worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, umgesetzt und anschließend gegebenenfalls W und/oder R^2 unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet, oder

- c) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y und Z jeweils Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der unter b₁) genannten Formel IV mit einer Verbindung der Formel VIII,

5



10

- 15 worin R² und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umgesetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend gegebenenfalls W und/oder R² unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet oder

- 20 d) daß man zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der Y = Hydroxy und Z = Wasserstoff bedeuten, eine Verbindung der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten, mit einem komplexen Boranat oder Boran-Amin-Komplex reduziert.

- 25 und die nach a) bis d) erhaltenen Verbindungen der Formel I, in welcher R für Wasserstoff steht, gegebenenfalls in Ester der Formel I, worin R (C₁ bis C₆)-Alkyl oder (C₇ bis C₉)-Aralkyl bedeutet, überführt.

30

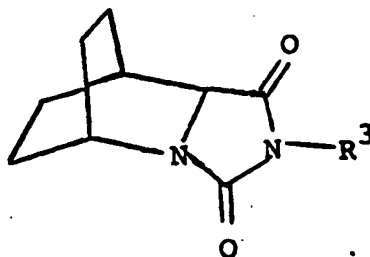
5. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3 als Heilmittel.

- 35 6. Verbindung gemäß der Ansprüche 1 bis 3 zur Verwendung als Heilmittel.

7. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3.

8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III, gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß man

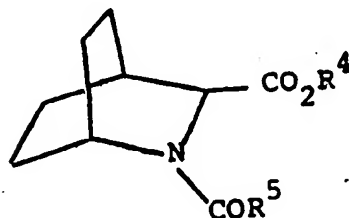
a) Verbindungen der Formel IX,



(IX)

in welcher R^3 einen (C_1-C_6) -Alkyl, Aryl- (C_1-C_3) -alkyl, Phenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, in Wasser oder Gemischen davon mit einem organischen Lösungsmittel verseift, und die erhaltene Aminosäure (III/W=Wasserstoff) gegebenenfalls nach üblichen Methoden der Aminosäurechemie verester oder

b) eine Verbindung der Formel X

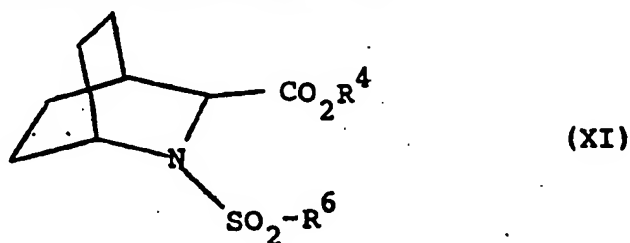


(X)

-7-

in welcher R^4 einen $(C_1 \text{ bis } C_6)$ - oder Aryl- (C_1-C_3) -alkyl-, und R^5 einen Phenyl-, Methyl-, $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkoxy- oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkoxy-Rest bedeuten unter den Bedingungen der Variante a) mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid umgesetzt und die erhaltene Aminosäure (III, W = Wasserstoff) gegebenenfalls verestert, oder

c) eine Verbindung der Formel XI



in welcher R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel X besitzt und R^6 einen Phenyl-, 4-Methylphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, zunächst mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall, in flüssigem Ammoniak bei -60° bis -10°C , und anschließend mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid bei 20° bis 120°C , insbesondere 60 bis 100°C , umgesetzt und gegebenenfalls verestert, oder die Reihenfolge der beschriebenen Reaktionsschritte umkehrt.

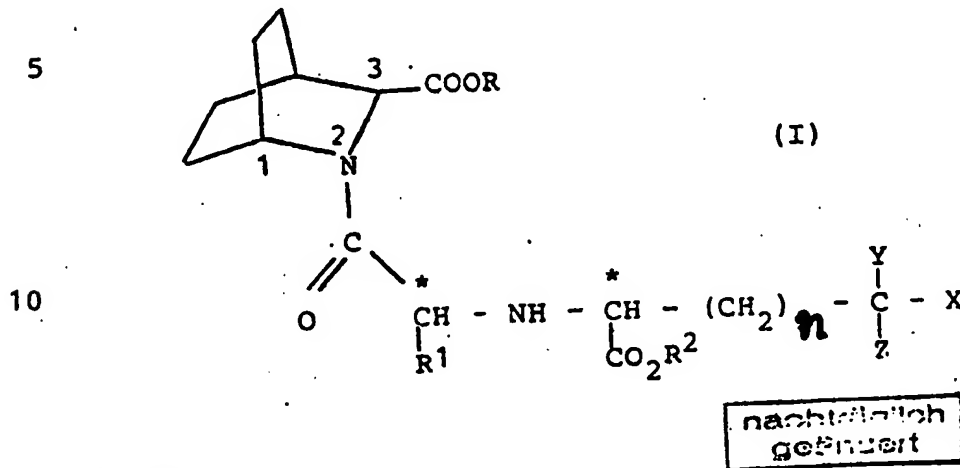
9. Verwendung einer Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, in Kombination mit einem Diuretikum als Heilmittel.

10. Mittel, enthaltend eine Verbindung gemäß Ansprüchen

1 bis 7 in Kombination mit einem Diuretikum.

Neue Derivate der 2-Aza-bicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure,
Verfahren zu ihrer Herstellung, diese enthaltende Mittel
und deren Verwendung sowie 2-Aza-bicyclo/2.2.2/octan-
3-carbonsäure als Zwischenstufe und Verfahren zu deren
Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Derivate der 2-Aza-bicyclo
 /2.2.2/-octan-3-carbonsäure der Formel I



in der

15 n = 0 oder 1,

R = Wasserstoff, (C₁ bis C₆)-Alkyl oder Aralkyl
 mit 7 bis 9 C-Atomen,

R¹ = Wasserstoff oder (C₁ bis C₆)-Alkyl, das gegebenen-
 falls durch Amino, (C₁ bis C₄)-Acylamino oder
 20 Benzoylamino substituiert sein kann, (C₂ bis C₆)-
 Alkenyl, (C₅ bis C₉)-Cycloalkyl, (C₅ bis C₉)-
 Cycloalkenyl, (C₅ bis C₇)-Cycloalkyl-(C₁ bis C₄)-
 alkyl, Aryl oder teilhydriertes Aryl, das jeweils
 durch (C₁ bis C₄)-Alkyl, (C₁ oder C₂)-Alkoxy oder
 25 Halogen substituiert sein kann, Aryl-(C₁ bis C₄)-
 alkyl oder Aroyl-C₁-alkyl die beide wie vorstehend
 definiert, im Arylrest substituiert sein können,
 ein mono- bzw. bicyclischer Heterocyclen-Rest mit
 5 bis 7 bzw. 8 bis 10 Ringatomen, wovon 1 bis 2
 30 Ringatome Schwefel- oder Sauerstoffatome und/oder

wovon 1 bis 4 Ringatome Stickstoffatome darstellen,
oder eine Seitenkette einer natürlich vorkommenden
Aminosäure,

R^2 = Wasserstoff, $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl, $(C_2 \text{ bis } C_6)$ -Alkenyl
5 oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -alkyl,

Y = Wasserstoff oder Hydroxy,

Z = Wasserstoff oder

Y und Z = zusammen Sauerstoff und

10 X = $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl, $(C_2 \text{ bis } C_6)$ -Alkenyl, $(C_5 \text{ bis } C_9)$ -
Cycloalkyl, Aryl, das durch $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkyl,
 $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Nitro, Amino,
 $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkylamino, Di- $(C_1 \text{ bis } C_4)$ alkyl-amino
oder Methylendioxy mono-, di- oder trisubstituiert
sein kann, wobei olefinischen C-C-Doppelbindungen
15 benachbartes Hydroxy, Amino und Monoalkylamino ausge-
nommen ist, oder 3-Indolyl bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenkliche Salze.

20 Als Salze kommen insbesondere Alkali- und Erdalkalisalze,
Salze mit physiologisch verträglichen Aminen und Salze
mit anorganischen oder organischen Säuren wie z.B. HCl,
HBr, H_2SO_4 , Maleinsäure, Fumarsäure in Frage.

25 Unter Aryl ist hier wie im folgenden gegebenenfalls
substituiertes Phenyl oder Naphthyl zu verstehen. Alkyl
kann geradkettig oder verzweigt sein.

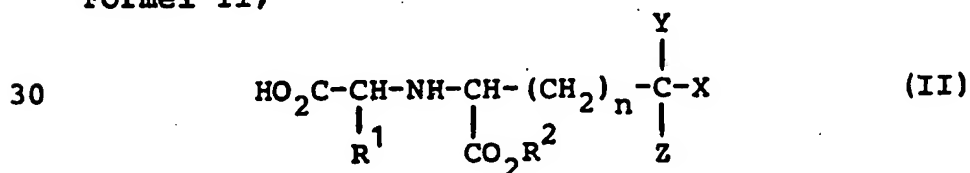
Verbindungen der Formel I besitzen chirale C-Atome in
30 der Position C-3, sowie in den mit einem Stern markierten
C-Atomen der Seitenketten. Sowohl die R- als auch die
S-Konfigurationen an allen Zentren sind Gegenstand der
Erfindung. Die Verbindungen der Formel I können daher als
optische Isomere, als Diastereomere, als Racemate oder als
35 Gemische derselben vorliegen. Bevorzugt sind jedoch die
Verbindungen der Formel I, in denen das C-Atom 3 im

bicyclischen Ringsystem, sowie die mit einem Stern (*) markierten C-Atome der Seitenkette S-Konfiguration aufweisen.

- 5 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, in denen
- $n = 1$,
- R = Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen,
- R^1 = Wasserstoff, $(C_1$ bis $C_3)$ -Alkyl, $(C_2$ oder $C_3)$ -Alkenyl,
- 10 Benzyl, Phenethyl, 4-Amino-butyl oder Benzoylmethyl,
- R^2 = Wasserstoff, $(C_1$ bis $C_4)$ -Alkyl oder Benzyl und
- X = Cyclohexyl oder Phenyl, das durch $(C_1$ oder $C_2)$ -Alkyl, $(C_1$ oder $C_2)$ -Alkoxy, Hydroxy, Fluor, Chlor, Brom, Amino,
- $(C_1$ bis $C_4)$ -Alkylamino, Di- $(C_1$ bis $C_4)$ alkyl-amino,
- 15 Nitro oder Methylendioxy, mono- oder disubstituiert oder im Falle von Methoxy trisubstituiert sein kann, bedeuten,

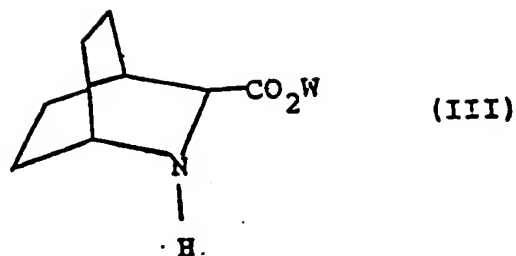
- insbesondere solche Verbindungen der Formel I, in denen
- 20 $n=1$, R =Wasserstoff, R^1 = Methyl, R^2 =Wasserstoff oder Ethyl bedeuten und die chiralen C-Atome, die mit einem Stern (*) gekennzeichnet sind, und C-Atom 3 die S-Konfiguration besitzen.

- 25 Die Erfindung betrifft ferner Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I. Eine Verfahrensvariante ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II,



worin n, R^1, R^2, X, Y und Z die Bedeutungen wie in Formel I haben, mit einer Verbindung der Formel III,

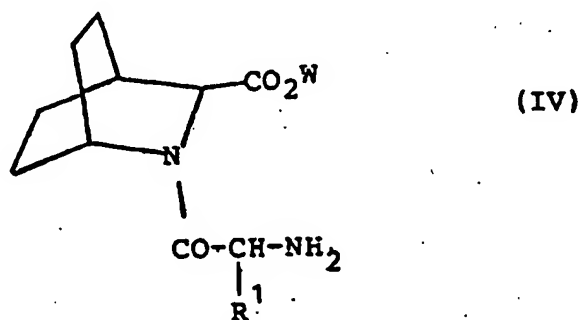
- 4 -
- 11 -



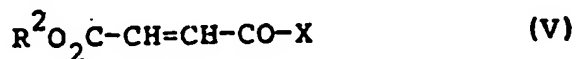
in welcher

W = Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenolytisch
abspaltbaren Rest, insbesondere einen tert.-Butyl-
Rest oder einen Benzylrest bedeutet,
nach bekannten Amidbildungsmethoden der Peptidchemie
umsetzt und gegebenenfalls anschließend durch Säurebe-
handlung oder Hydrierung den Rest W und gegebenenfalls
durch zusätzliche Säure- oder Basenbehandlung auch den
Rest R^2 abspaltet, wobei jeweils die freien Carbonsäuren
erhalten werden.

Weitere Syntheseverfahren zur Herstellung der Verbindungen
der Formel I, in der Y und Z zusammen Sauerstoff bedeuten,
bestehen darin, daß man eine Verbindung der Formel IV

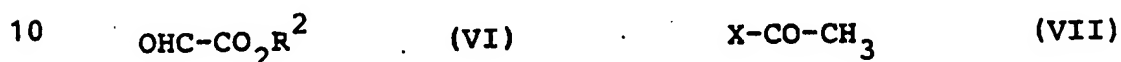


in welcher R^1 die Bedeutung wie in Formel I und W die
Bedeutung wie in Formel III besitzen, mit einer Verbindung
der Formel V



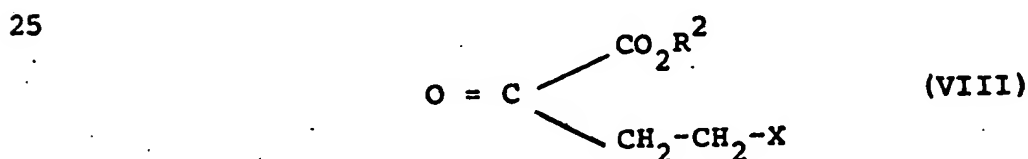
- 5 -
- 12 -

worin R^2 und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, in bekannter Weise in einer Michael-Reaktion (Organikum, 6. Auflage, S. 492, 1967) umgesetzt und gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest R^2 , wie oben beschrieben, abspaltet oder daß man eine Verbindung der obengenannten Formel IV mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI, worin R^2 die Bedeutung wie in Formel I hat, und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VII



worin X die Bedeutung wie in Formel I hat, in bekannter Weise in einer Mannich-Reaktion (Bull. Soc. Chim. France 1973, S. 625) umgesetzt und anschließend gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest R_2 wie oben beschrieben unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet.

Ferner können Verbindungen der Formel I mit Y und Z jeweils = Wasserstoff auch in der Weise hergestellt werden, daß man eine Verbindung der oben genannten Formel IV gemäß der in J. Amer. Chem. Soc. 93, 2897 (1971) beschriebenen Verfahrensweise mit einer Verbindung der Formel VIII



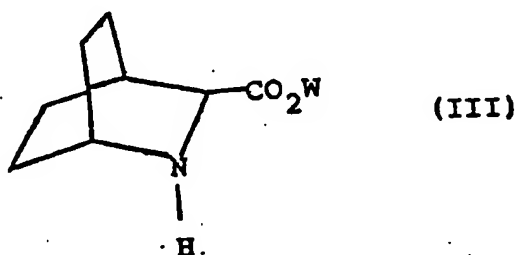
30 worin R^2 und X die Bedeutungen wie in Formel I besitzen, umgesetzt, die erhaltenen Schiff-Basen reduziert und anschließend gegebenenfalls den Rest W und/oder den Rest R^2 , wie oben beschrieben, unter Bildung der freien Carboxygruppen abspaltet. Die Reduktion der Schiff-Basen
35 kann elektrolytisch oder mit Reduktionsmittel wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanborhydrid erfolgen.

- 6 -
- 13 -

Verbindungen der Formel I mit $Y = \text{Hydroxy}$ und $Z =$
Wasserstoff können beispielsweise auch durch Reduktion
einer gemäß obigen Verfahrensweisen erhaltenen Verbindung I
mit Y und $Z =$ zusammen Sauerstoff erhalten werden. Diese
5 Reduktion kann mit einem Reduktionsmittel wie Natrium-
borhydrid und anderen komplexen Boranaten oder beispiels-
weise Boran-Amin-Komplexen, erfolgen.

Verbindungen der Formel I, in welcher R für Wasserstoff
10 steht, können gegebenenfalls nach an sich bekannten
Methoden in ihre Ester der Formel I, worin R (C_1 bis C_6)-
Alkyl oder (C_7 bis C_9)-Aralkyl bedeutet, überführt werden.

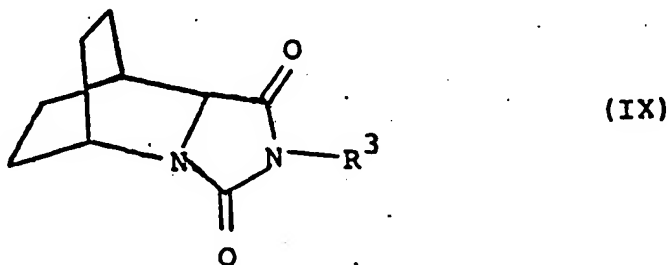
Die Erfindung betrifft auch Verbindungen der Formel III,
15



20

worin $W =$ Wasserstoff oder einen sauer oder hydrogenoly-
tisch abspaltbaren Rest wie tert.-Butyl oder Benzyl
25 bedeutet. Diese Verbindungen dienen gemäß der Erfindung als
Ausgangsstoffe bei der Synthese von Verbindungen der
Formel I und können erfindungsgemäß dadurch hergestellt
werden, daß man

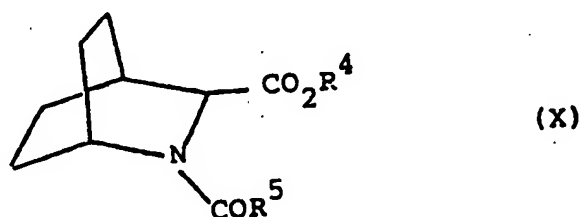
30 a) eine Verbindung der Formel IX



- 7 -
- 14 -

in welcher R^3 einen $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl, Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkyl, Phenyl, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylrest, insbesondere einen Methyl-, Benzyl-, Phenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, insbesondere Bariumhydroxid bei 20 bis 150°C , insbesondere bei 60 bis 120°C in Wasser oder Gemischen davon mit einem organischen Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan verseift, und die erhaltene Aminosäure (III/W = Wasserstoff) gegebenenfalls nach üblichen Methoden der Aminosäurechemie verestert oder

b) eine Verbindung der Formel X

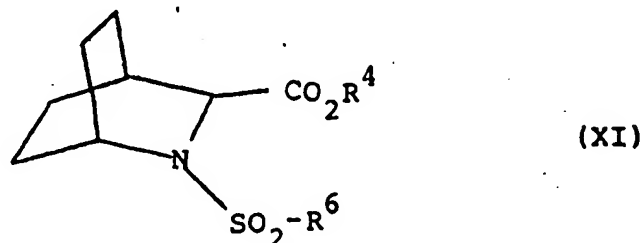


20

in welcher R^4 einen $(C_1 \text{ bis } C_6)$ -Alkyl- oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkyl, insbesondere einen Methyl-, Ethyl- oder Benzylrest und R^5 einen Phenyl-, Methyl-, $(C_1 \text{ bis } C_4)$ -Alkoxy- oder Aryl- $(C_1 \text{ bis } C_3)$ -alkoxy-Rest bedeuten unter den Bedingungen der Variante a) mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid umgesetzt und die erhaltene Aminosäure (III/W = Wasserstoff) gegebenenfalls verestert, oder

30

c) eine Verbindung der Formel XI



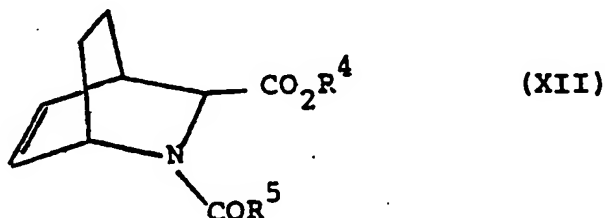
- 8 -

- 15 -

in welcher R^4 die gleiche Bedeutung wie in Formel X besitzt und R^6 einen Phenyl-, 4-Methylphenyl- oder 4-Chlorphenylrest darstellt, zunächst mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall, insbesondere Natrium oder Calcium in flüssigem Ammoniak bei -60° bis -10° , insbesondere bei -40 bis -20°C und anschließend mit einem Alkali- oder Erdalkalihydroxid, insbesondere Natrium-, Kalium oder Bariumhydroxid bei 20° bis 120°C , insbesondere 60 bis 100°C umgesetzt und gegebenenfalls verestert, oder die Reihenfolge der beschriebenen Reaktionsschritte umkehrt.

Verbindungen der Formel IX sind aus Tetrahedron 27, S.3119 (1971) bekannt; Verbindungen der Formel X erhält man leicht aus den Dehydroverbindungen der Formel XII,

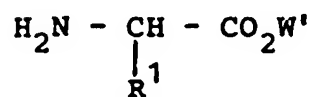
20



die aus J. Chem. Soc. Perkin I, S.2343 (1977) bekannt sind, durch Hydrierung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Essigester in Gegenwart eines Katalysators, beispielsweise Palladium auf Tierkohle. Verbindungen der Formel XI erhält man ebenfalls durch Hydrierung auf die eben beschriebene Weise aus den aus Chem. Ber. 98, S. 1431 (1965) bekannten Verbindungen.

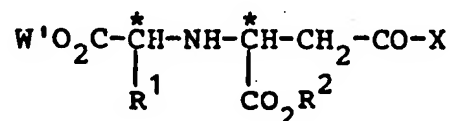
Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendeten Verbindungen der Formel II mit $n = 1$, Y, Z = Wasserstoff, R^1 = Methyl und R^2 = Methyl oder Ethyl und X = Phenyl sind bekannt (europäische Patentanmeldung Nr. 37 231). Die Verbindungen der Formel II

lassen sich nach verschiedenen Verfahrensweisen herstellen. Eine Synthesevariante geht von einem Keton der oben genannten Formel VII aus, das nach bekannten Verfahrensweisen in einer Mannich-Reaktion mit einer Verbindung
 5 der oben genannten Formel VI zusammen mit Aminosäureestern der Formel XIII



10

(XIII)



(XIV)

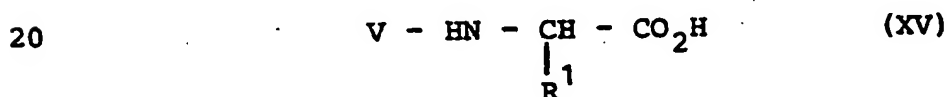
worin R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt und W' einen hydrogenolytisch oder sauer abspaltbaren Rest, insbesondere einen Benzyl- oder einen tert.-Butyl-Rest, be-
 15 deutet, zu einer Verbindung der Formel XIV, worin R^1 , R^2 , X und W' die oben genannten Bedeutungen besitzen, mit der Einschränkung, daß, wenn W' einen hydrogenolytisch abspaltbaren Rest, insbesondere Benzyl, bedeutet, R^2
 20 nicht die Bedeutung von W' besitzen darf, umgesetzt. Spaltet man den Rest W' hydrogenolytisch mit Hilfe von beispielsweise Palladium ab, werden bei einer Wasserstoffaufnahme von 3 Moläquivalenten Verbindungen der Formel II mit Y, Z = Wasserstoff erhalten. Stoppt man die
 25 Wasserstoffaufnahme bei 1 Moläquivalent, erhält man Verbindungen der Formel II mit $n = 1$ und Y und Z zusammen = Sauerstoff, die man ebenfalls erhält, wenn der Rest W' der Formel XIV mit Säuren, wie beispielsweise Tri-
 fluoressigsäure oder Salzsäure, in einem inerten organi-
 30 schen Lösungsmittel, wie beispielsweise Dioxan, abgespalten wird.

Verbindungen der Formel XIV sind auch durch Michael-Additionen einer Verbindung der oben genannten Formel V
 35 mit einer Verbindung der oben genannten Formel XIII nach bekannten Verfahrensweisen zugänglich. Bevorzugt eignet

sich dieses Verfahren zur Herstellung von solchen Verbindungen der Formel XIV, in denen R^1 = Methyl, R^2 = Ethyl und X = Aryl bedeuten.

- 5 Die Verbindungen der Formel XIV fallen als Diastereomeren-
gemische an. Bevorzugte Diastereomeren der Formel XIV
sind solche, in denen die mit einem Stern markierten
chiralen C-Atome jeweils S-Konfiguration aufweisen. Diese
können beispielsweise durch Kristallisation oder durch
10 Chromatographie, z.B. an Kieselgel, abgetrennt werden.
Bei der nachfolgenden Abspaltung des Restes W' bleiben
die Konfigurationen der chiralen C-Atome erhalten.

- Die als Ausgangsstoffe zur Herstellung der Verbindungen
15 der Formel I verwendeten Verbindungen der oben genannten
Formel IV werden aus den Verbindungen der oben genannten
Formel III durch Umsetzen mit einer N-geschützten 2-
Aminocarbonsäure der Formel XV



worin V eine Schutzgruppe und R^1 die oben genannte Bedeutung besitzt, nach bekannten Verfahrensweisen erhalten.

- 25 Als Schutzgruppe V, die nach beendeter Reaktion wieder
abgespalten wird, kommt beispielsweise tert.-Butoxy-
carbonyl in Frage.

- Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer
30 Verbindung der Formel III zur Herstellung einer Verbindung
der Formel I erfolgt gemäß einer in der Peptid-
chemie bekannten Kondensationsreaktion, wobei als Kondensationsmittel
beispielsweise Dicyclohexylcarbodiimid
und 1-Hydroxy-benzotriazol zugesetzt werden. Bei der
35 nachfolgenden sauren Abspaltung des Restes W werden als
Säuren bevorzugt Trifluoressigsäure oder Chlorwasserstoff
eingesetzt.

Die gemäß oben beschriebener Verfahrensweise erhaltenen Verbindungen der Formel III fallen als Gemisch an und können beispielsweise durch Umkristallisieren oder durch Chromatographie voneinander getrennt werden.

5

Die Verbindungen der Formel III fallen als racemische Gemische an und können als solche in die weiteren oben beschriebenen Synthesen eingesetzt werden. Sie können aber auch nach Auftrennung der Racemate mit üblichen

- 10 Methoden, beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in die optischen Antipoden als reine Enantiomere eingesetzt werden.

- 15 Fallen die Verbindungen der Formel I als Racemate an, können auch diese nach den üblichen Methoden wie beispielsweise über Salzbildung mit optisch aktiven Basen oder Säuren in ihre Enantiomeren gespalten oder durch Chromatographie getrennt werden.

- 20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, liegen, falls R = Wasserstoff ist, als innere Salze vor. Als amphotere Verbindungen können sie Salze mit Säuren oder Basen bilden. Diese Salze werden in üblicher Weise durch Umsetzen mit einem Äquivalent Säure bzw. Base hergestellt.

25

Die Verbindungen der Formel I und deren Salze besitzen lang andauernde, intensive blutdrucksenkende Wirkung. Sie sind starke Hemmer des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE-Hemmer). Sie können zur Bekämpfung des Bluthoch-

30 drucks verschiedener Genese eingesetzt werden. Auch ihre Kombination mit anderen blutdrucksenkenden, gefäßerweiternden oder diuretisch wirksamen Verbindungen ist möglich. Typische Vertreter dieser Wirkklassen sind z.B. in Erhardt-Ruschig, Arzneimittel, 2. Auflage, Weinheim,

35 1972, beschrieben. Die Anwendung kann intravenös, subcutan oder peroral erfolgen.

Die Dosierung bei oraler Gabe liegt bei 1-100 mg, vorzugsweise bei 1-40 mg je Einzeldosis bei einem normalgewichtigen erwachsenen Patienten. Sie kann in schweren Fällen auch erhöht werden, da toxische Eigenschaften bisher nicht beobachtet wurden. Auch eine Herabsetzung der Dosis ist möglich und vor allem dann angebracht, wenn gleichzeitig Diuretika verabreicht werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können oral oder parenteral in entsprechender pharmazeutischer Zubereitung verabreicht werden. Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür üblichen Zusatzstoffen wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln vermischt und durch übliche Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen oder wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesiumkarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- oder Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösungsmittel kommen beispielsweise pflanzliche und tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen oder deren physiologisch verträgliche Salze, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren, oder weitere Hilfsstoffe in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel für die neuen aktiven Verbindungen und die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösungen oder Alkohole, z.B. Äthanol, Propandiol,

oder Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glukose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

- 5 Die außerordentlich starke Wirksamkeit der Verbindungen gemäß Formel I wird durch die pharmakologischen Daten der nachfolgenden Tabellen belegt:

Intraduodenale Gabe an der narkotisierten Ratte, 50 %
10 Hemmung der durch 310 ng Angiotensin I ausgelösten Pressoreaktion 30 min. nach Applikation in der Dosis
..... = ED₅₀:

Tabelle

15

(Die aufgeführten Verbindungen besitzen die S-Konfiguration aus allen asymmetrischen C-Atomen)

n	X	Y	Z	R ¹	R ²	R	ED ₅₀ (µg/kg)
20							
1	C ₆ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	30
1	C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₃	H	600
1	C ₆ H ₅	- O -		C ₂ H ₅	CH ₃	H	340

25

Die Symbole n, X, Y, Z, R, R¹ und R² beziehen sich auf die Verbindungen der Formel I.

- Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der
30 Erfindung, ohne diese auf die stellvertretend genannten Verbindungen zu beschränken.

Die in den folgenden Beispielen angegebenen ^1H -NMR-Daten wurden, wenn nicht anders angegeben, durch Messung in CDCl_3 ermittelt und sind in δ (ppm) angegeben.

5 Beispiel 1

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-bicyclo-
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäurebenzylester

10 a) N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo/2.2.2/oct-5-en-2,3-
dicarboximid

Man erhitzt eine Mischung aus 11,4 ml Cyclohexadien,
7,2 g 3-(p-Chlorphenyl)-5-methoxy-imidazolin-2,4-
dion, 6 ml Trifluoressigsäure und 135 ml Toluol 18
15 Stunden auf 100°C . Nach dem Abkühlen und Einengen
chromatographiert man an Kieselgel mit Essigester
/Cyclohexan (1:2) als Laufmittel. Man erhält 1,8 g
blaßgelbe Kristalle vom Schmp. 171°C .

^1H -NMR-Daten:

20 7,7 - 7,1 (m, 4H);
6,6 - 6,1 (m, 2H);
4,7 - 4,45 (m, 1H);
4,21 (d, $J = 2 \text{ Hz}$, 1H);
3,3 - 3,0 (m, 1H);
25 2,4 - 1,0 (m, 4H).

b) N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo/2.2.2/octan-2,3-
dicarboximid

30 1,8 g N-(p-Chlorphenyl)-2-aza-bicyclo/2.2.2/oct-5-en-
2,3-dicarboximid werden in 30 ml Essigester unter
Zusatz von 100 mg Palladium auf Tierkohle (10 %) bei
Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Ab-
filtrieren und Einengen erhält man 1,8 g blaßgelbe
35 Kristalle vom Schmp. 189°C .

¹H-NMR-Daten:

7,40 (s, 4H);

4,2 - 3,9 (m, 2H);

2,6 - 1,1 (m, 9H).

5

c) 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure

1,8 g N-(p-Chlorphenyl)-2-azabicyclo/2.2.2/octan-2,3-dicarboximid werden zu 6,4 g Bariumhydroxid · Octahydrat in 30 ml Dioxan und 30 ml Wasser gegeben und 16 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Verdünnen mit 60 ml Wasser wird durch Zugabe von Trockeneis neutralisiert, abgesaugt und das Filtrat mit Ether extrahiert. Man engt die wässrige Phase zur Trockene ein, nimmt den Rückstand in wenig Isopropanol auf und fällt das Produkt mit Diisopropylether aus. Man erhält 0,9 g eines farblosen amorphen Pulvers.

10

15

¹H-NMR-Daten (D₂O):

3,9 - 3,6 (m, 1H);

20

2,8 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).

MS: 155 (M⁺, 5 %); 110 (M⁺-COOH, 100 %); 82 (75 %)d) 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-benzylester

25

30

35

Man gibt 0,9 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure bei -5°C zu einer bei -20°C hergestellten Mischung von 0,9 ml Thionylchlorid in 9 ml Benzylalkohol. Nach Aufwärmen auf Raumtemperatur läßt man 16 Stunden stehen, destilliert den Benzylalkohol ab, verrührt den Rückstand dreimal mit Diisopropylether, nimmt mit 5-prozentiger Natriumcarbonatlösung auf, extrahiert dreimal mit Methylenchlorid, trocknet über Kaliumcarbonat und engt ein. Man erhält 0,5 g blaßgelbes Öl.

¹H-NMR-Daten:

	7,1	(s, 5H);
	5,0	(s, 2H);
	3,9 - 3,7	(m, 1H);
5	2,8 - 2,6	(m, 1H);
	2,0 - 1,3	(m, 9H).

- e) N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäurebenzylester
 10 (Diastereomer A1) und
N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-R-carbonsäurebenzylester
(Diastereomer B1)
- 15 0,57 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanin,
 0,27 g N-Hydroxybenztriazol, 0,57 g 2-Azabicyclo
[2.2.2]octan-3-carbonsäure-benzylester sowie 0,41 g
 Dicyclohexylcarbodiimid werden bei Raumtemperatur
 in 4 ml Dimethylformamid gelöst und eine Stunde
 20 gerührt. Man verdünnt mit Essigester, filtriert
 den ausgefallenen Dicyclohexylharnstoff ab, wäscht
 mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, trocknet
 über Natriumsulfat und engt ein. Das erhaltene Öl wird
 zur Trennung der Diastereomeren an Kieselgel mit
 25 Cyclohexan/Essigester (1:1) als Laufmittel chromatographiert.

Diastereomer A1: 0,27 g, R_F-Wert: 0,19

¹H-NMR-Daten:

	7,2	(s, 5H);
30	7,08	(s, 5H);
	5,1	(s, 2H);
	4,5 - 4,2	(m, 1H);
	4,1	(q, J = 7 Hz, 2H);
	3,9 - 1,3	(m, 16H);
35	1,4 - 1,1	(d+t, J = 7 Hz, 6H).

Diastereomer B1: 0,26 g, R_f -Wert: 0,14

¹H-NMR-Daten:

	7,2	(s, 5H);
	7,05	(s, 5H);
5	5,05	(s, 2H);
	4,5 - 4,2	(m, 1H);
	4,15	(q, J = 7 Hz, 2H);
	3,9 - 1,3	(m, 16H);
	1,25	(d+t, J = 7 Hz, 6H).

10

Beispiel 2

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenylpropyl)-S-alanyl-2-azabicyclo
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-Hydrochlorid

15

0,27 g (N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäurebenzylester (Diastereomer A1) werden in 20 ml Ethanol mit 50 mg Palladium auf Tierkohle bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Filtrieren des Katalysators versetzt man mit 2,5 N ethanolischer Salzsäure und engt ein. Das erhaltene Öl wird in wenig Methylenchlorid aufgenommen und mit Isopropylether gefällt. Farbloses Pulver, Schmp. 185-195°C (Zers.)

25 ¹H-NMR-Daten (DMSO-d₆)

	7,25	(s, 5H);
	4,25	(q, 2H);
	4,6 - 1,4	(m, 17H);
	1,38	(d, 3H, J=7Hz);
30	1,25	(t, 3H, J=7Hz).

MS:

416 (M⁺, 1,5 %); 294 (19 %); 248 (11 %); 234 (100 %).

Beispiel 3

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo- /2.2.2/octan-3-R-carbonsäure-Hydrochlorid

5

0,26 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-R-carbonsäurebenzylester (Diastereomer B1) werden in 20 ml Ethanol mit 50 mg Palladium auf Tierkohle als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird mit 2,5N ethanolischer Salzsäure versetzt, eingeeengt, Toluol zugesetzt und erneut eingeeengt. Der kristalline Rückstand wird in Diisopropylether aufgenommen und abgesaugt, Schmp. 196-198°C

15 ¹H-NMR-Daten (DMSO-d₆):

7,22 (s, 5H);
4,2 (q, J = 7 Hz, 2H);
4,6 - 1,4 (m, 17H);
1,4 (d, J=7Hz, 3H);
20 1,26 (t, J=7Hz, 3H).

MS:

416 (M⁺, 0,5 %); 294 (100 %); 248 (56 %); 234 (90 %).

Beispiel 4

25

2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.butylester Hydrochlorid

Zu einer auf -10°C gekühlten Lösung von 1,1 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure in 10 ml Dioxan werden 1 ml konz. Schwefelsäure und 5 g Isobutylene gegeben. Das Reaktionsgemisch wird im Autoklaven langsam auf 20 bis 25°C erwärmt und 20 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Man gibt das Gemisch in eiskaltes 50 %iges wäßriges Natriumhydroxid und extrahiert mit Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen,

mit Natriumsulfat getrocknet, eingeengt, der Rückstand in Ether gelöst und gasförmiger Chlorwasserstoff eingeleitet. Das Produkt wird abgesaugt. Man erhält 0,8 g der Titelverbindung.

5

¹H-NMR-Daten (DMSO-d₆):

3,9 - 3,6 (m, 1H);

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H);

10 1,3 (s, 9H).

Beispiel 5:

15 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-aza-
bicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester
(Diastereomer A5)

Analog der Verfahrensweise von Beispiel 1 erhält man aus 0,5 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.
20 butylester. Hydrochlorid, 0,57 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanin, 0,27 g N-Hydroxybenzotriazol sowie 0,41 g Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 0,23 g N-Ethylmorpholin 0,28 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

¹H-NMR-Daten:

7,1 (s, 5H);

4,5 - 4,1 (m, 1H);

4,1 (q, J=7Hz, 2H);

30 3,9 - 1,9 (m, 16H);

1,3 (s, 9H);

1,2 (d+t, J=7Hz, 6H).

- 20 -
- 27 -

Beispiel 6

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure Hydrochlorid

- 5 0,28 g des tert. Butylesters aus Beispiel 5 werden in 1,5 ml Trifluoressigsäure gelöst und bei 0°C 3 Stunden gerührt. Die Trifluoressigsäure wird im Vakuum abgedampft, Toluol zugesetzt und nochmals eingeeengt. Nach
- 10 Filtration über eine kurze Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Ethanol (10:1) als Laufmittel wird mit ethanolischer Salzsäure sauer gestellt und eingeeengt. Nach Lösen in wenig Methylenchlorid wird die Titelverbindung mit Diisopropylether ausgefällt. Man erhält 0,21 g,
- 15 identisch mit der Verbindung aus Beispiel 2.

Beispiel 7

20 N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo
/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure

- Eine Lösung von 0.2 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure Hydrochlorid in 2 ml Wasser wird mit zwei Äquivalenten
- 25 Kaliumhydroxid und einem 10 %igen Überschuß 4n Kaliumhydroxidlösung versetzt. Nach 8-stündigem Rühren bei 20 bis 25°C wird die Reaktionslösung mit 2n Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 gestellt und im Vakuum eingeeengt. Man nimmt den Rückstand in Essigester auf und filtriert
- 30 das abgeschiedene Salz ab. Die Essigesterlösung wird eingeeengt, der Rückstand mit Diisopropylether verrieben und abgesaugt.

¹H-NMR-Daten:

- 7,1 (s, 5H);
- 35 4,4 - 4,0 (m, 1H);
- 3,9 - 1,3 (m, 16H);
- 1,2 (d, 3H).

Beispiel 8N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

5

0,24 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.
butylester Hydrochlorid werden zusammen mit 0,14 g
1-Hydroxybenzotriazol, 0,29 g N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-
3-oxo-propyl)-S-alanin, 0,22 g Dicyclohexylcarbodiimid
10 und 0,12 g N-Ethylmorpholin in 3 ml DMF gelöst und 3
Stunden bei 20°C gerührt. Nach Verdünnen mit Essigester
wird filtriert, zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet
und eingeengt. Der Rückstand wird an Kieselgel mit
Cyclohexan/Essigester (1:1) als Laufmittel chromatogra-
15 phiert; man erhält 0,16 g der Titelverbindung.

1H-NMR-Daten:

8,2 - 7,1 (m, 5H);
4,7 - 4,1 (m, 1H);
20 4,1 (q, J=7Hz, 2H);
3,9 - 1,3 (m, 14H);
1,3 (s, 9H);
1,2 (d+t, 6H).

25 Beispiel 9N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-Hydrochlorid

30 0,16 g der Verbindung aus Beispiel 8 werden analog dem
Verfahren von Beispiel 6 mit 2 ml Trifluoressigsäure
zu 0,12 g der Titelverbindung umgesetzt.

1H-NMR-Daten (DMSO-d₆):

8,1 - 7,2 (m, 5H);
35 4,7 - 4,1 (m, 1H);
4,1 (q, J=7Hz, 2H);

3,9 - 3,1 (m, 14H);
1,2 (d+t, 6H).

Beispiel 10

5

N-(1-S-Carboxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure

10 0,19 g der Verbindung aus Beispiel 9 werden mit 2,2 Äquivalenten Kaliumhydroxid analog der in Beispiel 7 beschriebenen Verfahrensweise umgesetzt.

¹H-NMR-Daten:

8,1 - 7,2 (m, 5H);
15 4,7 - 4,1 (m, 1H);
3,9 - 3,1 (m, 14H);
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

Beispiel 11

20

S-Alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

25 a) N-Methylsulfonylethyloxycarbonyl (MSC)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

30 Zu einer Lösung von 10 g MSC-Ala-OH in 50 ml Dimethylformamid werden 6,7 g 1-Hydroxybenzotriazol und 14,0 g 2-Azabicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure-tert.butylester gegeben. Der pH-Wert wird mit N-Ethylmorpholin auf 8,0 eingestellt. Das Gemisch wird im Eisbad gekühlt und mit 10,5 g Dicyclohexylcarbodiimid versetzt. Man rührt 15 Stunden bei 20 - 25°C. Der ausgefallene Harnstoff wird abgesaugt, das Filtrat im Vakuum eingeengt, und in Essigester aufgenommen. Die organische

35

Phase wird mit nacheinander Kaliumhydrogensulfat-, Kaliumhydrogencarbonat- und Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 1:1 chromatographiert.

Ausbeute: 10 g

¹H-NMR-Daten:

4,8 - 3,8 (m, 2H);
3,8 - 3,1 (m, 5H);
3,0 (s, 3H);
2,9 - 1,2 (m, 9H);
1,4 (s, 9H);
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

b) S-Alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

2,0 g der Verbindung aus Beispiel 10 a werden in 15 ml Methanol und 1,5 ml Wasser gelöst. Es wird mit 2n Natronlauge auf pH 13 gebracht und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird mit 2n Salzsäure neutralisiert, das Methanol im Vakuum abgedampft, die wäßrige Phase mit Essigester extrahiert, die Essigesterlösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel filtriert.

Ausbeute: 0,8 g

¹H-NMR-Daten:

4,7 - 4,2 (m, 1H);
3,9 - 3,3 (m, 2H);
2,9 - 1,2 (m, 9H);
1,4 (s, 9H);
1,2 (d, J=7Hz, 3H).

Beispiel 12

N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

- 5 5m Mol der Verbindung aus Beispiel 11b werden zusammen mit 5 m Mol 3-Benzoyl-acrylsäureethylester und 5 Tropfen Triethylamin in 50 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und das Gemisch 24 Stunden bei 20 bis 25°C gerührt. Es wird
- 10 zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Nun wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.
- Das Diastereomerengemisch wird an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan als Elutionsmittel chromatographiert.
- 15 Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus Beispiel 8 überein.

Beispiel 13

20 N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

- 5 mmol S-Alanyl-2-azabicyclo[2.2.2]octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester werden in 15 ml wasserfreiem Ethanol
- 25 gelöst. Man stellt die Lösung mit ethanolischem Kaliumhydroxid auf pH 7,0 und gibt 0,7 g pulverisiertes Molekularsieb (4 Å) und anschließend 5 m Mol 2-Keto-4-phenyl-buttersäureethylester dazu. Es wird eine Lösung von 0,6 g Natriumcyanborhydrid in 6 ml wasserfreiem
- 30 Ethanol langsam zugetropft. Nach einer Reaktionszeit von 20 Stunden bei 20 bis 25°C wird die Lösung filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wird in Essigester/Wasser aufgenommen. Nach dem Eindampfen der Essigesterphasen wird der Rückstand an Kieselgel
- 35 mit Essigester/Cyclohexan 1:4 chromatographiert.

Die ¹H-NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus Beispiel 5 überein.

Beispiel 14

5

N-(1-S-Carbethoxy-3-phenyl-3-oxo-propyl)-S-alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure-tert.butylester

10 mmol Acetophenon, 10 mmol Glyoxylsäureethylester und
10 10 mmol S-Alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure
tert.-butylester werden in 30 ml Eisessig 36 Stunden
auf 45°C erhitzt. Nach dem Einengen im Vakuum wird mit
Natriumbicarbonatlösung neutral gestellt und mit Essig-
ester extrahiert. Die Essigesterphase wird eingengt
15 und an Kieselgel mit Essigester/Cyclohexan 1:1 als
Elutionsmittel chromatographiert.

Die NMR-Daten stimmen mit den Daten der Verbindung aus
Beispiel 8 überein.

20 Beispiel 15:

N-(1-S-Carbethoxy-3-R,S-hydroxy-3-phenyl-propyl)-S-
alanyl-2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure

25 0,5 g N-(1-S-Carbethoxy-3-oxo-3-phenyl-propyl)-S-alanyl-
2-azabicyclo/2.2.2/octan-3-S-carbonsäure werden in
5 ml wässrigem Ethanol gelöst und 0,1 g Natriumborhydrid
zugegeben. Es wird 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.
Danach wird mit Essigester versetzt, die Essigester-
30 lösung mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.
Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Essigester/Methanol
9:1 als Elutionsmittel filtriert.

Ausbeute: 0,3 g.

¹H-NMR-Daten:

- 7,3 - 6,9 (m, 5H);
5,4 (t, 1H);
4,7 - 4,2 (m, 1H);
5 3,9 - 1,3 (m, 14H);
1,3 (d+t, 16H).

Beispiel 16

10 2-Aza-bicyclo/2.2.2/octan-3-carbonsäure

a) 2(p-Toluolsulfonyl)-2-azabicyclo/2.2.2/oct-5-en-carbonsäure-butylester

- 15 28 g N-/Butyloxycarbonylmethylen/-p-toluolsulfonamid
und 10 g Cyclohexadien werden in 50 ml Toluol 12,5
Stunden auf 80°C erhitzt, Nach Abkühlen wird eingengt.

¹H-NMR-Daten:

- 7,4 - 6,9 (m, 4H);
20 5,6 - 4,2 (m, 4H);
4,1 (t, J=7Hz, 2H);
2,3 (s, 3H);
2,4 - 1,2 (m, 7H);
1,0 (t, 3H).

25

- b) 15 g der Verbindung aus Beispiel 16 a werden in
200 ml Essigester mit 0,5 g Palladium auf Kohle
(10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert.
Nach Abfiltrieren des Katalysators wird eingengt.

30

¹H-NMR-Daten:

- 7,4 - 6,9 (m, 4H);
5,3 - 4,2 (m, 2H);
4,1 (t, 3H);
35 3,9 - 3,3 (m, 1H);

2,3 (s, 3H);
2,4 - 1,2 (m, 11H);
1,0 (t, 3H).

5 c) 2-Azabicyclo/2.2.2octan-3-carbonsäure

4 g der Verbindung aus Beispiel 16 b werden mit 1,2 Äquivalenten KOH in 20 ml Wasser 4 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach Neutralisieren mit 1N HCl wird eingeeengt.
10 Zum Rückstand werden 50 ml flüssiger Ammoniak gegeben und soviel Natrium, bis die blaue Farbe bestehen bleibt. Nach 3 Stunden bei -30°C wird wasserfreies Natriumacetat zugesetzt, bis die Farbe verschwindet. Nach Abdampfen des Ammoniaks wird das Rohprodukt
15 auf einer sauren Ionenaustauschersäule gereinigt. Die analytischen Daten stimmen mit der Verbindung aus Beispiel 1 c überein.

Beispiel 17

20

2-Aza-bicyclo/2.2.2octan-3-carbonsäure

a) 2-Benzylloxycarbonyl-2-azabicyclo/2.2.2oct-5-en-3-carbonsäure-methylester

25

4 ml Bortrifluorid-Etherat werden unter Rühren zu einer Mischung aus N-Benzylloxycarbonyl-2-methoxy-glycin-methylester (20,2 g) und 60 ml Toluol gegeben. Bei 80°C werden 8 ml Cyclohexadien in 16 ml Toluol zuge-
30 tropft. Nach 1,5 Stunden bei 80°C wird abgekühlt und auf 100 ml einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen, über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeeengt und an Kieselgel mit Petrolether/Ether (2:1) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 10,6 g
35 der Titelverbindung als exo/endo-Gemisch.

b) 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäuremethylester

5 5,4 g der Verbindung aus Beispiel 17 a werden in 200 ml Essigester mit 0,5 g Palladium auf Tierkohle als Katalysator bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingengt.

Ausbeute: 3,4 g.

10 ¹H-NMR-Daten:

3,9 . . . (s, 3H);

3,8 - 3,5 (m, 1H);

2,9 - 2,6 (m, 1H);

2,0 - 1,3 (m, 9H).